

## 뇌혈관질환의 병태생리

서울대학교 의과대학 신경과

윤 병 우

뇌혈관질환은 크게 출혈성과 허혈성으로 나뉘는데 이를 일으키는 병리학적 이상으로 다음 몇가지를 들 수 있다. 첫째, 뇌혈관 자체의 이상에 의한 것으로 죽상경화, lipohyalinosis, 혈관염, 아밀로이드 침착, 동맥박리, 혈관의 선천성 이상, 동맥류 및 정맥동 혈전 등이 이에 속한다. 둘째는 뇌혈관 자체에는 이상이 없으나 심장이나 두개강 밖의 경부 경동맥(cervical carotid artery)에서 발생한 혈전이 떨어져 원위부에 있는 뇌혈관을 막는 색전성 뇌경색이다. 셋째, 뇌관류 압이 떨어져 생기는 뇌허혈로 속에 의한 혈압 강하나 심한 탈수 등에 의하여 적절한 뇌혈류를 유지하지 못하면 나타날 수 있다. 넷째, 혈관의 파열에 의하여 발생하는 뇌실질내출혈이나 지주막하출혈이 이에 속한다.

서양에서는 허혈성 뇌졸중이 약 80%로 대부분을 차지하고 있지만 우리나라에서는 이와달리 약 반 정도만이 허혈성인 것으로 알려져 있다.

뇌의 무게는 약 1,400g 정도로 몸무게의 약 50분의 1에 불과하지만 정상시에 심박출량의 약 5분의 1이 뇌로 보내어 지므로 무게에 비하여 상당히 많은 양의 혈류가 공급된다 하겠다. 뇌로 들어가는 혈액은 크게 두가지 혈관계를 통하여 공급되는데 경동맥계와 척추기저동맥계이다. 뇌의 한 동맥에 심한 협착이나 폐색이 생기면 혈류를 계속 유지하려는 노력으로 측부순환이 열리게 된다. 측부순환의 대표적인 통로로는 뇌의 기저부에서 경동맥계와 척추기저동맥계를 서로 연결시키는 윌리스환을 들 수 있다. 이외에도 눈으로 가는 안동맥을 통하거나 전대뇌동맥, 중대뇌동맥 및 후대뇌동맥의 끝부분에 있는 연결통로(pial anastomosis)에 의하여 측부순환이 이루어진다. 하지만 이러한 측부순환에는 한계가 있고 사람마다 발달정도도 같지 않아 뇌 혈류의 장애가 계속 진행된다면 결국 뇌경색이 발생한다.

국소부위별 뇌혈류량은 정상상태에서도 뇌세포의 활동 정도 등에 의하여 수시로 변화하는데 국소부위의

뇌혈류(cerebral blood flow: CBF), 뇌산소대사율(cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO<sub>2</sub>) 및 뇌혈액량(cerebral blood volume: CBV)은 상호간에 긴밀한 관계를 유지하고 있다. 즉, 국소 CBF 및 CBV가 높은 부위에서는 CMRO<sub>2</sub>도 높아지고 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 따라서 뇌의 국소 산소추출율(oxygen extraction fraction: OEF)은 비교적 일정하게 유지된다. 이러한 현상은 뇌대사에 의한 뇌혈류의 조절이 일어난다는 것을 반영하는데 이에따라 정상인에서 국소뇌혈류(regional CBF: rCBF)를 측정하면 그 부위의 CMRO<sub>2</sub>를 추측할 수 있다.

혈류가 감소하는 경우에는 이러한 상호작용의 법칙이 깨지게 되는데 그 정도에 따라 서로 다른 변화가 생긴다. 초기에 비교적 가벼운 정도에서는 자가조절(autoregulation) 기능에 의하여 CBV를 증가시켜 rCBF를 유지시켜 주는데 정상인에서 평균 동맥압이 60에서 160mmHg 사이이면 이러한 자가조절 기능이 작동한다고 알려져 있다. 조금 더 진행하면 자가조절 기능의 한계를 넘어서게 되어 rCBF가 감소하게 되는데 이 경우 OEF가 증가하게 되므로 CMRO<sub>2</sub>는 일정하게 유지된다. 이 단계를 지나면 rCBF의 감소를 극복하기 위하여 OEF가 증가하지만 CMRO<sub>2</sub>는 정상이하로 떨어져 뇌세포의 허혈을 유발하게 된다. 이처럼 CBF가 감소하고 OEF가 증가하는 경우를 "misery perfusion"의 상태라 한다. CBF가 더욱 감소하면 뇌 조직의 비가역적 손상을 가져오는데 이 경우 CMRO<sub>2</sub>는 거의 측정이 안 될 정도로 감소한다. 뇌경색이 발생하고 수일 내지 수주 지나면 국소부위의 CMRO<sub>2</sub>는 현저히 감소된 상태이지만 OEF도 역시 감소하게 되는 시기가 있다. 이는 실제로 필요한 산소 요구량에 비하여 과다한 뇌혈류를 공급받는 것을 의미하는 것으로 "luxury perfusion"이라 한다.

뇌혈류와 뇌세포의 기능간의 관계를 보면 정상 상태에서는 1분에 뇌 100g 당 50ml의 혈액이 공급되고

있는데 이것이 20ml 이하로 감소하면 뇌세포의 전기적 활동이 정지하고 이어서 세포내의 대사에 이상이 오게 되며 5ml 이하로 떨어지면 뇌세포는 수분내에 돌이킬 수 없는 손상을 받고 죽어가게 된다. 뇌세포의 전기적 활동은 할 수 없을 정도로 뇌혈류가 감소되었지만 세포사망을 일으키지 않는 상태에 있는 뇌조직을 “ischemic penumbra”라고 한다. 이 부위는 조속히 뇌혈류가 회복되지 않으면 세포사망이 생겨 뇌경색에 빠지게 되는데 이 시기를 놓치지 않도록 치료를 빨리 시행하여야 허혈에 의한 뇌손상을 줄일 수 있다.

뇌경색에서 특히 초기에는 허혈부위와 떨어진 곳에 CBF, CBV 및 CMRO<sub>2</sub>의 국소적인 감소를 보일 수 있는데 이를 “diaschisis”라 한다. 이러한 현상은 위치상으로는 허혈부위와 거리가 있으나 기능상으로 서로 연결이 있어 시냅스 활동이 감소하게 되어 나타나는 것으로 일반적으로 이해되고 있고 동일 대뇌반구에서 나타나는 경우(intrahemispheric diaschisis), 반대쪽 대뇌반구에 나타나는 경우(contralateral hemispheric diaschisis) 및 반대쪽 소뇌반구에 나타나는 경우(contralateral cerebellar diaschisis) 등이 있다.

뇌허혈이 발생하면 뇌세포의 기능 및 대사에 변화를 가져오게 된다. 뇌세포내에는 에너지의 저장분이 거의 없으므로 혈액공급의 장애가 생기면 뇌세포내 산소가 부족하게 되고 이후 곧 ATP 농도의 감소를 초래하는데 이를 가능한 막기 위하여 혐기성 당원분해(anaerobic glycolysis)가 일어나므로 결과적으로 세포내에 lactate가 축적되어 수소이온 농도의 상승으로 산성화가 일어난다. 수소이온 농도에 의하여 결정되는 pH에 의하여 rCBF가 변화하고 세포막을 통한 물질의 이동에 pH가 관여하며 세포내 여러가지 효소들의 활성도와 미토콘드리아 내부에서의 ATP형성도 pH에 의하여 영향을 받으므로 세포의 산성화는 중요한 변화를 초래한다. Lactate의 축적은 혈중 포도당 농도에 의하여 영향을 받는데 농도가 높을수록 산화가 더욱 심해진다. 임상적으로도 뇌경색 급성기에 혈당이 높은 환자에서 예후가 나쁘다는 보고가 있어 혈당의 조절이 강조되고 있다.

정상적으로 세포내 칼슘은 세포기능의 항상성을 유지하는데 큰 역할을 하는데 뇌허혈 손상시에도 칼슘이 중요한 매개체임은 잘 알려져 있다. 그 농도는 1000대 1 정도로 세포의 칼슘이 세포내 칼슘보다 매우 높고 세포막에 있는 여러가지 통로를 통하여 세포 안쪽

으로 유입된다. 세포내 칼슘은 calmodulin과 같은 칼슘결합 단백질에 붙거나 소포체(endoplasmic reticulum)나 미토콘드리아 내부에 저장되는데 과다한 양은 세포막에 있는 Ca<sup>2+</sup>-ATPase pump에 의하여 세포 바깥으로 퍼내보낸다. 뇌허혈이 생기면 ATP 형성이 감소하므로 Ca<sup>2+</sup>-ATPase pump의 기능이 상실되어 세포내의 칼슘농도가 급격히 증가하고 이에 의하여 세포내에 phosphorylase와 같은 효소들이 활성화되는데 이는 세포막을 분해하여 arachidonic acid와 free fatty acid를 유리시킨다. 이 과정에서 산소자유기(oxygen free radical)가 발생하여 세포막의 지질과산화(lipid peroxidation)을 일으키고 결과적으로 칼슘의 세포내로의 유입을 더욱 증대시키는 악순환을 일으킨다. 또한 칼슘의 상승은 glutamate를 포함한 신경전달물질(neurotransmitter)을 axon에서 분비하도록 촉진한다.

Glutamate는 중요한 흥분성 신경전달물질(excitatory neurotransmitter)인데 과다한 분비는 세포사망을 초래한다. Glutamate 수용체중 이온운반체(ionophore)와 연관된 것으로 크게 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체, kainate 수용체 및 α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 수용체 등으로 분류하는데 최근의 연구에 의하면 각각의 수용체 기능에 따라 여러가지의 sub-unit이 있다고 알려져 있다. 각각의 수용체는 공통적으로 세포막에 위치한 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 통로의 문을 여닫는 역할을 하고, Ca<sup>++</sup> 통로는 주로 NMDA 수용체의 영향을 받는다. 또한 glutamate는 quisqualate 수용체와 같은 metabotropic receptor도 활성화 시키는데 G protein과 함께 작용하여 phospholipase C를 활성화시킨다. NMDA 수용체가 glutamate에 의하여 활성화되면 다량의 칼슘이 세포내로 유입되고 Na<sup>+</sup>과 수분이 세포내에 축적되어 세포부종을 일으켜 비교적 짧은 시간내에 세포사망을 일으킨다. 따라서 이러한 수용체에 길항하는 약물을 이용하여 허혈성 뇌손상을 줄이려는 실험적 연구가 활발하고 일부 임상연구도 행해지고 있다. AMPA/kainate 수용체는 NMDA 수용체와는 달리 활성화된 후 비교적 느리게 세포독성을 일으키는 것으로 알려져 있다.

Nitric oxide(NO)는 아주 강력한 혈관확장제인데 처음에는 endothelium derived relaxing factor(EDRF)라 기술되었으나 최근에는 혈관내피세포뿐만

아니라 신경세포나 교세포에서도 만들어진다는 것이 알려졌다. 정상적으로 여러 크기의 뇌혈관에서 혈관활성화 물질의 자극에 의하여 혈관내피세포는 NO를 생성한다. 신경세포에서 NO가 만들어지도록 유도하는 주된 자극은 glutamate 수용체의 활성화인데 NO는 뇌세포 대사가 증가되었을 때 국소의 뇌혈류를 증가시킨다. 또한 NO synthase(NOS)를 가지고 있는 신경세포는 비교적 큰 뇌동맥과 뇌 표면에 있는 작은 동맥들을 신경지배하고 있고, 고탄산혈증(hypercapnia) 때 뇌혈류가 증가하는 것도 NO의 생성과 연관되어 있다. 반면에 교세포는 endotoxin이나 cytokine에 의하여 NOS가 유발되는데 이때 분비되는 다량의 NO는 뇌의 세포독성을 매개하는 중요한 물질로 생각되고 있다. 뇌허혈시 NO 농도는 수분내에 급격히 상승하였다 서서히 떨어지는데 재관류 시켰을 때 다시 증가한다. 허혈시 뇌혈관 내피세포에서 NO가 만들어지는 것으로 추측되고 있는데 그 역할에 대하여는 아직 결론이 나지 않았다. NO가 허혈시 뇌혈류를 유지시키고 혈소판 응집이나 백혈구의 유착을 막아주며 NMDA 수용체의 활성화를 막아주므로 뇌손상을 줄일 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 과량의 NO는 오히려 glutamate 수용체를 통한 세포독성 등을 유발할 수 있어 해로운 작용을 한다. 따라서 뇌허혈시 NO가 결과적으

로 어떠한 역할을 할 것인지에 대하여 아직 잘 모르는 상태이다.

이처럼 뇌허혈시에는 복잡한 병태생리학적 변화가 일어나는데 최근의 많은 연구에 의하여 점차 이에 대한 이해가 깊어지고 있고 새로운 치료법의 개발에 필요한 이론적 근거를 제공하고 있다.

## REFERENCES

- 1) 이상복, 노재규, 윤병우 등: *Epidemiology of cerebrovascular disease in Korea -A collaborative study, 1989-1990-* J Kor Med Sci 1993;8:281-289
- 2) Baron JC, Bousser MG, Comar D, Castaigne P: *Crossed cerebellar diaschisis in human supratentorial brain infarction.* Trans Am Neurol Assoc 1980;105:459-461
- 3) Choi DW: *Excitotoxic cell death.* J Neurobiol 1992;23:1261-1276
- 4) Faraci FM, Brian J: *Nitric oxide and the cerebral circulation.* Stroke. 1994;25:692-703
- 5) Heiss WD: *Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery.* Stroke 1992; 23:1668-1672
- 6) Koh JY, Goldberg MP, Hartley DM, Choi DW: *Non-NMDA receptor-mediated neurotoxicity in cortical culture.* J Neurosci 1990;10:693-705